



TITLE:

# 尿路感染症に対するオーグペニン (Clavulanic acid-Ticarcillin)の臨床 的検討：特に $\beta$ -lactamase産生菌に 対する検討

AUTHOR(S):

塩野, 昭彦; 栗原, 潤; 林, 雅道; 鈴木, 孝憲; 今井, 強一;  
山中, 英寿; 竹沢, 豊; ... 梅山, 知一; 上原, 尚夫; 篠崎,  
忠利

---

CITATION:

塩野, 昭彦 ...[et al]. 尿路感染症に対するオーグペニン(Clavulanic acid-Ticarcillin)の臨床的  
検討：特に $\beta$ -lactamase産生菌に対する検討. 泌尿器科紀要 1993, 39(8): 777-782

ISSUE DATE:

1993-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117896>

RIGHT:

## 尿路感染症に対するオーグベニン®(Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

—特に  $\beta$ -lactamase 産生菌に対する検討—

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英寿 教授)

塩野 昭彦, 栗原 潤, 林 雅道

鈴木 孝憲, 今井 強一, 山中 英寿

多野総合病院泌尿器科 (医長: 喜連秀夫)

竹沢 豊, 喜連 秀夫

桐生厚生病院泌尿器科 (部長: 北浦宏一)

岡部 和彦, 登丸 行雄, 北浦 宏一

足利赤十字病院泌尿器科 (部長: 高橋溥朋)

黒川 公平, 高橋 溥朋

前橋赤十字病院泌尿器科 (部長: 小屋 淳)

高橋 修, 矢嶋 久徳, 小屋 淳

黒沢病院 (院長: 黒沢 功)

熊坂 文成, 黒沢 功

善衆会病院 (院長: 篠崎忠利)

戸塚 芳宏, 梅山 知一, 上原 尚夫, 篠崎 忠利

## CLINICAL EVALUATION OF AUGPENIN® (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN URINARY TRACT INFECTIONS: ESPECIALLY AGAINST $\beta$ -LACTAMASE PRODUCING STRAINS

Akihiko Shiono, Jun Kurihara, Masamichi Hayashi,  
Takanori Suzuki, Kyoichi Imai and Hidetoshi Yamanaka

*From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine*

Yutaka Takezawa and Hideo Kiren

*From the Department of Urology, Tano General Hospital*

Kazuhiko Okabe, Yukio Tomaru and Koichi Kitaura

*From the Department of Urology, Kiryu Welfare Hospital*

Kohei Kurokawa and Hiroto Tomotaka

*From the Department of Urology, Ashikaga Red Cross Hospital*

Osamu Takahashi, Hisanori Yajima and Jun Koya

*From the Department of Urology, Maebashi Red Cross Hospital*

Fuminari Kumasaka and Isao Kurosawa

*From the Department of Urology, Kurosawa Hospital*

Yoshihiro Totsuka, Tomokazu Umeyama,

Akio Uehara and Tadatoshi Shinozaki

*From the Department of Urology, Zensyukai Hospital*

Augpenin® contains ticarcillin (TIPC) and clavulanic acid (CVA), at a ratio of 15: 1. The  $\beta$ -lactamase inhibitor, CVA, has been added to protect the TIPC from inactivation by  $\beta$ -lactamase. To investigate the drug efficacy and safety against urinary tract infections (UTI), Augpenin® was administered to 33 patients with chronic complicated UTI and 7 patients with acute pyelonephritis. Thirty two cases were evaluable by the UTI criteria. Excellent results were obtained in 6 of the cases of acute pyelonephritis, and moderate results in 1 case, with an overall effectiveness rate of 100%. Excellent results were obtained in 14 of the cases of chronic complicated UTI, moderate results in 9 cases, and poor results in 2 cases, with an overall effectiveness rate of 92%. No adverse reactions were noted, but a transient elevation of glutamic oxaloacetic transaminase and glutamic pyruvic transaminase levels was observed in 2 cases.

(Acta Urol. Jpn. 39: 777-782, 1993)

**Key words:** CVA-TIPC, Urinary tract infection, Clinical evaluation,  $\beta$ -lactamase,  $\beta$ -lactamase inhibitor

## 緒 言

オーグペニン®は、clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の比率で配合した注射用抗生物質である。CVA は  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱く単独で使用できないが、特に penicillinase 型の  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久に不活性化する<sup>1,2)</sup>。TIPC はグラム陽性菌、陰性菌に対し殺菌作用を有するペニシリン系抗生物質<sup>3)</sup>で、すでに臨床利用が広く行われており、cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase には安定であるが、penicillinase 型の  $\beta$ -lactamase には加水分解を受けやすく不安定である。CVA と TIPC の配合によりすべての型の  $\beta$ -lactamase に安定なオーグペニン®は、尿路感染症に対し有用性が期待されることより、本剤を泌尿器科領域の尿路感染症に対し投与し、臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

## 対象および方法

投与対象は、群馬大学医学部附属病院および関連病院泌尿器科に入院し、1991年3月より1992年2月までに加療を受けた複雑性尿路感染症33例と急性単純性腎盂腎炎7例の合計40症例であった。男性26例（複雑性24例、単純性2例）、女性14例（複雑性9例、単純性5例）で、年齢は18歳から87歳に分布していた。複雑性尿路感染症における基礎疾患は膀胱腫瘍7例、前立腺肥大症5例、前立腺癌4例、尿道狭窄2例、水腎症5例、神経因性膀胱5例、尿路結石3例、腎腫瘍1例、腎盂腫瘍1例、膀胱尿管逆流1例であった。投与方法は、一回に1.6gをブドウ糖液または電解質液100mlに溶解して、一日に2回点滴静注をおこなった。

臨床効果の判定は UTI 研究会の UTI 薬効評価基準（第3版）<sup>4)</sup>に準じて判定した。CVA-TIPC および TIPC に対する感受性は、ディスク法に基づいて判定した。使用したディスクは CVA-TIPC 昭和ディスク（CVA 15  $\mu$ g, TIPC 30  $\mu$ g 含有）および TIPC 昭和ディスク（TIPC 30  $\mu$ g 含有）、感受性判定は16時間培養後の阻止円直径により（-）:  $\leq 9$  mm（+）: 10~16 mm,（++）: 17~23 mm,（+++）:  $\geq 24$  mm（TIPC の *Staphylococcus* spp. に対する判定はそれぞれ（-）:  $\leq 15$  mm,（+）: 16~27 mm,（++）: 28~38 mm,（+++）:  $\geq 39$  mm）とした。また  $\beta$ -lactamase の判定には CEFINASE（日本ベクトン・ディッキンソン株）を使用した。

副作用については自覚的症状の検討、投与前後の一般末梢血検査、血液生化学検査、尿検査に依った。

## 成 績

UTI 薬効評価基準による急性腎盂腎炎7例の臨床効果は、膿尿の正常化6例（85.7%）、不変1例（14.3%）、細菌尿の陰性化7例（100%）、発熱の正常化7例（100%）であり、総合臨床効果は、著効6例、有効1例、有効率100%であった。そのうち  $\beta$ -lactamase 産生菌検出症例は5例で、その有効率は100%であったが、TIPC 耐性菌は0%であった。

複雑性尿路感染症33例の内訳は、慢性複雑性腎盂腎炎26例、慢性複雑性膀胱炎7例であった。除外、脱落症例8例を除いた25例について、UTI 薬効評価基準の複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果を判定した（Table 1）。膿尿に対する効果は正常化17例（68.0%）、改善7例（28.0%）、不変1例（4.0%）、細菌尿に対する効果は陰性化20例（80.0%）、菌交代3例（12.0%）、不変2例（8.0%）であった。総合臨床効果は、著効14例、有効9例、無効2例で、その有効率

Table 1. Overall clinical efficacy of CVA-TIPC (Augpenin®) in complicated UTI

<div>Bacteriuria</div> <div>Pyuria</div>	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy of bacteriuria
Eliminated	14	5	1	20 (80.0%)
Suppressed	0	0	0	0
Replaced	1	2	0	3 (12.0%)
Unchanged	2	0	0	2 ( 8.0%)
Efficacy on pyuria	17 (68.0%)	7 (28.0%)	1 ( 4.0%)	25
<div><div></div></div> Excellent	14 (56.0%)		Overall effectiveness rate  23/25 (92.0%)	
<div><div></div></div> Moderate	9 (36.0%)			
<div><div></div></div> Poor	2 ( 8.0%)			

Table 2. Overall clinical efficacy of CVA-TIPC (Augpenin®) classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1 st group (Indwelling catheter)	7 (28.0%)	3	4	0	100%
	2 nd group (Post prostatectomy)	0	0	0	0	
	3 rd group (Upper UTI)	8 (32.0%)	6	2	0	100%
	4 th group (Lower UTI)	0	0	0	0	
Sub total		15 (60.0%)	9	6	0	100%
Poly-microbial infection	5 th group (Indwelling catheter)	9 (36.0%)	5	2	2	77.8%
	6 th group (No indwelling catheter)	1 (4.0%)	0	1	0	100%
	Sub total	10 (40.0%)	5	3	2	80.0%
Total		25	14	9	2	92.0%

は92.0%であった。

このうち  $\beta$ -lactamase 産生菌検出症例は13例で、その有効率は、76.9% (10/13) であった。 $\beta$ -lactamase 産生菌検出症例の中で、CVA-TIPC に感受性、TIPC に耐性菌を検出したものは、3症例存在した。

つぎに、疾患病態群別に従って分類し、総合臨床効果をまとめた (Table 2)。単独菌感染は15例であり、その内訳は、カテーテル留置群 (第1群) が7例、上部尿路感染症 (第3群) が8例であった。複数菌感染は10例であり、カテーテル留置群 (第5群) が9例、非留置群 (第6群) が1例であった。単独菌感染群では著効9例、有効6例で有効率100%であった。複数菌感染群では著効5例、有効3例、無効2例で有効率80%であった。

急性単純性腎盂腎炎および複雑性尿路感染症に対する細菌学的効果をそれぞれ Table 3 および Table 4

に示す。急性腎盂腎炎では、CVA-TIPC 投与前の分離菌株は7株でそのうち6株が *E. coli* であった。本剤投与後すべての菌が消失し、消失率は100%であった。投与後、新たな菌の出現は認められなかった。複雑性尿路感染症においては、投与前の分離菌株数は47株で投与後は45株が消失し、消失率は95.7%であった。*E. coli* 7株、*E. faecalis* 8株、*K. pneumoniae* 3株、*M. organii* 2株、*S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *S. haemolyticus*, *A. faecalis* すべて1株ずつ、*Acinetobacter* spp. 3株などは投与後全菌株消失し、消失率100%であったが、*P. aeruginosa* では分離菌株6株のうち1株残存し、消失率83.3% (5/6) であり、*S. marcescens* でも分離菌株6株のうち1株残存し、消失率83.3% (5/6) であった。本剤投与後、新たに出てきた菌は、*E. faecalis* 1例、*E. faecium* 1例、*Enterococcus* spp. 1例の計3例、すべて腸球菌であった。

さらに今回の臨床検討における全臨床分離菌株 (Drop out 症例からの分離菌株含む) について  $\beta$ -lactamase の陽性率および CVA-TIPC, TIPC に対する感受性を検討した (Table 5). グラム陽性球菌に  $\beta$ -lactamase 陽性菌は少なく, *S. epidermidis* に 1 例のみ検出され, グラム陽性球菌全体としては 5.6% (1/18), *S. epidermidis* の 50.0% (1/2) に認められた. CVA-TIPC に対する感受性は, *E. faecalis* で 3 株, *S. epidermidis* で 1 株, TIPC より優れていた. グラム陰性桿菌では全体の 72.7% (32/44) から  $\beta$ -lacta-

Table 3. Bacteriological response to CVA-TIPC (Augpenin®) in acute uncomplicated pyelonephritis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)
Total	7	7 (100%)

Table 4. Bacteriological response to CVA-TIPC (Augpenin®) in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)
<i>E. coli</i>	7	7 (100%)
<i>P. aeruginosa</i>	6	5 ( 83.3%)
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)
<i>S. marcescens</i>	6	5 ( 83.3%)
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)
<i>E. faecalis</i>	8	8 (100%)
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100%)
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100%)
<i>P. stuartii</i>	1	1 (100%)
<i>M. morgani</i>	2	2 (100%)
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)
<i>A. junii</i>	1	1 (100%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	3 (100%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	1 (100%)
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	2 (100%)
<i>Bacteroides spp.</i>	1	1 (100%)
<i>Klebsiella spp.</i>	1	1 (100%)
Total	47	45 ( 95.7%)

Table 5.  $\beta$ -lactamase activity and sensitivity of CVA-TIPC (Augpenin®) and TIPC on clinical isolates from UTI

Isolates	β-lactamase			Sensitivity										Total
				CVA-TIPC (Augpenin® )					TIPC					
	(+)	(-)	unknown	(#)	(#)	(+)	(-)	unknown	(#)	(#)	(+)	(-)	unknown	
GPC (Total)	1	17	1	9	3	1	2	4	5	5	2	3	4	19
<i>E. faecalis</i>	0	10	1	7	2			2	4	5			2	11
<i>S. epidermidis</i>	1	1		1				1			1		1	2
<i>S. haemolyticus</i>		1				1					1			1
<i>E. faecium</i>		3					2	1				2	1	3
<i>S. agalactiae</i>		1		1					1					1
<i>Staphylococcus spp.</i>		1			1							1		1
GNR (Total)	32	12	3	24	9	2	7	5	16	7	8	10	6	47
<i>E. coli</i>	9	4	1	12	1			1	11	2			1	14
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	1	2	1		2	1	1	1	1	1	2	6
<i>S. marcescens</i>	6			1	1	1	3		1			5		6
<i>K. pneumoniae</i>	1	3		2	2						4			4
<i>M. morgani</i>	1	1		1				1	1				1	2
<i>K. oxytoca</i>	1	1		1	1					1		1		2
<i>P. vulgaris</i>	1			1							1			1
<i>P. mirabilis</i>	1			1					1					1
<i>P. stuartii</i>		1		1					1					1
<i>P. rettgeri</i>	1					1					1			1
<i>A. faecalis</i>	1			1						1				1
<i>A. junii</i>	1						1					1		1
<i>Klebsiella spp.</i>		1			1							1		1
<i>Pseudomonas spp.</i>	2		1		2			1		1	1		1	3
<i>Enterobacter spp.</i>	1						1					1		1
<i>Citrobacter spp.</i>	1			1						1				1
<i>Bacteroides spp.</i>	1							1					1	1
Total	33	29	4	33	12	3	9	9	21	12	10	13	10	66

mase が検出され, *E. coli* の 69.2% (9/13), *P. aeruginosa* の 80.0% (4/5), *K. pneumoniae* の 25.0% (1/4), *M. morgani* の 50.0% (1/2), *K. oxytoca* の 50.0% (1/2), *S. marcescens* の 100% (6/6), *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *A. faecalis*, *P. rettgeri*, *A. junii* の 100% (1/1) で認められた. CVA-TIPC に対する感受性は *E. coli* で 1 株, *P. aeruginosa* で 1 株, *K. pneumoniae* で 4 株, *K. oxytoca* で 1 株, *S. marcescens* で 2 株, *P. vulgaris* で 1 株, *A. faecalis* で 1 株 TIPC より優れていた.

40例全症例については副作用を検討したところ, 自覚的副作用は認められなかったが, 2 症例において本症例に関連すると思われる GOT, GPT の上昇を認めた.

## 考 察

現在, 臨床的に最も頻繁に使用されている抗菌剤は  $\beta$ -lactam 系抗生剤であるが, その使用頻度の増加とともに, これらの薬剤を加水分解する  $\beta$ -lactamase 産生菌も増加し, 临床上重要な問題となっている<sup>9)</sup>. これらの耐性菌に対して  $\beta$ -lactamase に安定な化学構造を有する薬剤の開発や  $\beta$ -lactamase 酵素活性を阻害する薬剤と既存の  $\beta$ -lactam 剤との併用による抗菌力増強が試みられ<sup>6-8)</sup>, CVA-TIPC (オグペン®) は後者の考え方に沿って開発された.

CVA は, 英国ビーチャム社で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤で, Richmond type の Ic, II, III, IV, V 型の  $\beta$ -lactamase およびブドウ球菌産生の  $\beta$ -lactamase に対して阻害効果が認められる<sup>9)</sup>. TIPC は日常の診療に使用されている広域ペニシリン系抗生剤であり, Richmond type の Ia, Ib, Id 型の  $\beta$ -lactamase には安定であるが, Ic, II, III, IV, V 型の  $\beta$ -lactamase およびブドウ球菌産生の  $\beta$ -lactamase に対しては比較的不安定である<sup>9)</sup>. CVA-TIPC (オグペン®) は CVA と TIPC を 1:15 の比率で配合した合剤で, CVA の配合によりすべての型の  $\beta$ -lactamase に安定となり, 理論的により強い抗菌力を期待されている<sup>9)</sup>.

今回の臨床検討の結果でも, 急性腎盂腎炎 7 例に対する総合臨床効果は, 著効 6 例, 有効 1 例, 総合有効率 100%, 複雑性尿路感染症 33 例に対する総合臨床効果でも, 著効 14 例, 有効 9 例, 無効 2 例, 総合有効率 92.0% と優れた成績がえられた. 慢性複雑性尿路感染症に対する CVA-TIPC (オグペン®) の有効率は, 一日 3.2 g 投与で他の報告で 65~86%<sup>10-14)</sup>, 新薬シンポジウムでも 68% を示したが<sup>9)</sup>, 今回われわれの

検討はさらに良い結果を示した.

疾患病態群別にみると, 複数菌感染およびカテーテル留置の 5 群で, 有効率 77.8% と他群の 100% に比べれば劣るものの全国集計の 50%<sup>9)</sup> より優れた結果であった. 他の報告では 0~80% と施設ごとに大きく差が認められた<sup>10-14)</sup>. 単独菌感染の 1 群, 3 群では有効率 100% であり, 他の報告でも 1 群は 70~100%, 3 群は 67~100% と非常に有効率が高い傾向を示した<sup>10-14)</sup>. 今回 2 群, 4 群は 0 例, 6 群は 1 例のみであるため有効率に対し言及は避けた.

細菌学的効果では, 急性腎盂腎炎の起炎菌すべてに良好な除菌効果を示した. 慢性複雑性尿路感染症でも, 多剤耐性菌である *P. aeruginosa*, *S. marcescens* がのおの 1 例存続したものの, 95.7% と良好な除菌状態を示した. 複雑性尿路感染症全般では, グラム陽性球菌には  $\beta$ -lactamase 陽性菌は 5.6% (1/18) と少なかったが, グラム陰性桿菌では *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* をはじめとして 72.7% (32/44) から  $\beta$ -lactamase が検出され, 本剤はこれらを原因菌とする難治性尿路感染症に対しても効果の期待できる薬剤であると考えられる. 他の報告でも除菌率は, 78~95% と良好である<sup>10-14)</sup> が, 本剤および TIPC に高度耐性をもつ *P. aeruginosa*, *S. marcescens* も存在し<sup>15,16)</sup>, これらによる尿路感染症に対しては効果の薄い可能性も示唆している. われわれの検討でも, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* がそれぞれ 1 株残存したことを考えると高度耐性を持つ可能性があるが, 除菌率はともに 83.3% (5/6) であり, 臨床効果からは, 特に問題はないと考えられた.

副作用は, 2 例に GOT, GPT の上昇がみられたが対症療法のみで改善し, 臨床効果, 安全性を含め, CVA-TIPC (オグペン®) は尿路感染症に有用な薬剤であると思われた.

## 結 語

clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の比率で配合した注射用抗生物質オグペン®の尿路感染症に対する臨床的有用性を検討した.

複雑性尿路感染症 33 例と急性単純性腎盂腎炎 7 例の合計 40 症例に本剤一回 1.6 g をブドウ糖液または電解質液 100 ml に溶解して, 一日に 2 回点滴静注を行った.

急性腎盂腎炎に対する総合臨床効果は, 著効 6 例, 有効 1 例であり, 有効率 100% であった. 複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果では, 著効 14 例, 有効 9 例, 無効 2 例, 有効率 92.0% であった.

自他覚的副作用は認められなかったが、2症例において本薬剤に関連すると思われる一過性の GOT, GPT の上昇を認めた。

## 文 献

- 1) Reading C and Cole M: Clavulanic Acid: A beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob Agents Chemother* 11: 852-857, 1977
- 2) Dunkin JP and Viawanatha T: Clavulanic acid inhibition of  $\beta$ -lactamase I from *Bacillus cereus* 569/H. *J Antibiot* 31: 1162-1169, 1978
- 3) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム Ticarcillin, 1977
- 4) 大越正秋: U TI 薬効評価基準(第3版). *Chemotherapy* 34: 408-441, 1986
- 5) 大川光央, 島村正喜, 平野章治, ほか: 複雑性尿路感染症患者における尿中  $\beta$ -lactamase 産生菌について. *日泌尿会誌* 75: 600-610, 1984
- 6) 横田 健:  $\beta$ -lactam 薬剤の進歩, とくに Monobactam について. *Jpn J Antibiot* 34: 1525-1539, 1981
- 7) Paisley JW and Washington JAI: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, Gram-Negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 14: 224-227, 1978
- 8) Hunter PA, Coleman K, Fisher J, et al.: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. *J Antimicrob Chemother* 6: 455-470, 1980
- 9) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Clavulanic acid-Ticarcillin, 1985
- 10) 熊澤浄一, 松本哲朗, 北田真一郎, ほか: 尿路感染症に対する BRL28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の使用経験. *Chemotherapy* 34: 1028-1043, 1986
- 11) 後藤俊弘, 島田 剛, 川原元司, ほか: 複雑性尿路感染症に対する BRL28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討. *Chemotherapy* 34: 1053-1058, 1986
- 12) 大川光央, 徳永周二, 平野章治, ほか: 尿路性器感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討. *Chemotherapy* 34: 934-942, 1986
- 13) 森山浩之, 三田憲明, 世古昭三, ほか: 複雑性尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討. *Chemotherapy* 34: 1015-1027, 1986
- 14) 水谷修太郎, 岩尾典夫, 三好 進, ほか: 複雑性尿路感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の使用経験. *Chemotherapy* 34: 952-960, 1986
- 15) 宮田和豊, 那須良次, 岸 幹雄, ほか: 複雑性尿路感染症に対する BRL28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 34: 1003-1014, 1986
- 16) 植田省吾, 野田進士, 江藤耕作: BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 34: 1044-1052, 1986

(Received on December 28, 1992)  
(Accepted on April 19, 1993)

(迅速掲載)